Aus der Universitäts-Frauenklinik Marburg

Direktor: Prof. Dr. Rudolf Buchholz

FAHNDUNG NACH LATENTEM DIABETES IN GRAVIDITÄT UND PUERPERIUM DURCH DIE GLUKOSE-TOLERANZPRÜFUNG NACH CONARD

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin der hohen Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Renate Vöhl, geb. Waibel

aus Würzburg

1972

Marburg 1971

Aus der Universitäts-Frauenklinik Marburg

Direktor: Prof. Dr. Rudolf Buchholz

FAHNDUNG NACH LATENTEM DIABETES IN GRAVIDITÄT UND PUERPERIUM DURCH DIE GLUKOSE-TOLERANZPRÜFUNG NACH CONARD

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin der hohen Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Renate Vöhl, geb. Waibel

aus Würzburg

Marburg 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 11.7.1972

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. Oepen

Referent: Prof. Dr. Peter Pots

Correferent: Prof. Dr. R. Buchholz

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
Einführung in Thematik und Fragestellung	1
Material und Methodik	2
Ergebnisse	8
Diskussion der Ergebnisse	14
Zusammenfassung	30
Literaturverzeichnis	31

EINFÜHRUNG IN THEMATIK UND FRAGESTELLUNG:

Unter Prädiabetes, einer erblichen Insuffizienzbereitschaft (40), versteht man definitionsgemäß den Abschnitt eines Diabetes von der Konzeption bis zur ersten nachweisbaren Abweichung im Kohlenhydratstoffwechsel (10, 11, 16, 21, 22, 34, 47), d.h., diese Phase ist mit Labormethoden nicht zu erfassen. Nach CONN (10) ist die prädiabetische Periode eine "Phase aktiven Kampfes des Organismus gegen den ihm innewohnenden, ererbten, diabetogenen Faktor".

Von latentem Diabetes spricht man dagegen, wenn Diabetes-Such-Tests pathologische Ergebnisse bringen, klinische Symptome aber fehlen.

Eine Sonderstellung nimmt der sogenannte "Prädiabetes in Graviditate" (24) ein, der Schwangerschaft und Wochenbett umfaßt. Wegen der besonderen hormonellen Verhältnisse in dieser Phase lassen sich durch Belastungstests bereits Kohlenhydratstoffwechselstörungen aufzeigen, die außerhalb von Schwangerschaft und Wochenbett nur beim latenten Diabetes erkennbar sind (64). Mit anderen Worten: ein Prädiabetes geht für die Dauer von Schwangerschaft und Wochenbett in ein latentes Stadium - von GITSCH (24) als "Prädiabetes in Graviditate" bezeichnet - über. So kommt es z.B. besonders im letzten Drittel der Schwangerschaft zu einer Glukokortikoid-Erhöhung, einer Steigerung der STH-Produktion, sowie der Ausbildung eines Enzymsystems mit insulinabbauenden Eigenschaften in der Placenta (24, 29, 31, 35, 43, 50, 55, 67). Die prädiabetische Schwangere bzw. Wöchnerin kann die durch diese "Schwangerschaftsdyshormonose" (38, 39) bedingte, erhöhte Pankreasbelastung nicht ausgleichen, es kommt zur Insuffizienz (25, 29, 31, 35).

Im Anschluß an das Puerperium fallen Diabetes-Such-Tests wieder normal aus, d.h. das latent diabetische Stadium ist wieder in das prädiabetische Stadium übergegangen.

In der folgenden Arbeit wird statt des irreführenden Begriffs "Prädiabetes in Graviditate" nur von latentem Diabetes gesprochen. Im Folgenden wird über den Versuch berichtet, dieses Stadium mit Hilfe des intrave-

nösen Glukose-Toleranztests nach CONARD zu erfassen. Ein solcher Test wurde erstmals von JØRGENSEN und PLUM 1923 angegeben (nach 19, 41), sein großer diagnostischer Wert jedoch erst später erkannt (2, 8, 9, 23).

MATERIAL UND METHODIK:

a) Testausführung:

Nach SCRIBA (57, 58) sind nur dann verläßliche Resultate bei der Durchführung des i.v. Glukose-Toleranztests zu erhalten, wenn er unter Grundumsatzbedingungen durchgeführt wird. Folglich wurde der Test nach nächtlicher Nahrungskarenz und bei Wöchnerinnen unter Einhalten strenger Bettruhe vorgenommen. Bei ambulanten Schwangeren waren diese Voraussetzungen nicht sicher gewährleistet. Eine vorbereitende, mehrtägige, kohlenhydratreiche Diät, die von einigen Autoren gefordert wird (6, 10, 21, 28, 49, 4, 42, 37, 63), wurde nicht gegeben, da vorausgesetzt wurde, daß die geforderte KH-Menge auch ohne entsprechende diätetische Maßnahmen erreicht wird (30).

Nach Bestimmung des Nüchternblutzuckers wurden den Probanden innerhalb vier Minuten 50 ml einer 50 %igen Glukoselösung ohne Berücksichtigung des Körpergewichts injiziert. 12 Minuten nach Beendigung der Glukosegabe und weiterhin alle 10 Minuten bis zur 72. Minute wurde Kapillarblut zur Blutzuckerbestimmung entnommen. Die Blutzuckerbestimmung wurde nach der nahezu spezifischen (26), von der Restreduktion unabhängigen, o-Toluidin-Methode nach Merck ausgeführt.

Die ermittelten Blutzuckerwerte wurden auf der logarithmischen Ordinate gegen die Zeit auf der linearen Abscisse aufgetragen und mittels einer Geraden verbunden. Dann wurde der nach 12 Minuten erreichte Maximalwert halbiert und durch diesen Punkt eine Parallele zur Abscisse gezogen. Vom Schnittpunkt der Parallelen mit der Geraden wurde das Lot auf die Abscisse gefällt und somit die Halbwertszeit $T=t_2-t_1$, d.h. die-

jenige Zeit, in der die Hälfte der maximalen Glukosekonzentration aus dem Blut eliminiert ist, erhalten.

Zur Ermittlung der Halbwertszeit ist jedoch nicht unbedingt die Halbierung dieses einen Wertes $C_{max.}$ nach 12 Minuten notwendig. Man kann vielmehr einen evtl. günstiger liegenden Punkt der Geraden zur beliebigen Zeit t_1 gleich $C_{max.}$ setzen und diesen Wert entsprechend halbieren. Aus $T=t_2-t_1$ ergibt sich dann wieder die gewünschte Halbwertszeit T. Dieses Verfahren wurde bei einem großen Teil der Ergebnisse angewendet (s. Abb. 1).

Nach CONARD (8, 9) und SOLOMONS (62) ist die Verteilung der Glukose im Extrazellulärraum nach 10 Minuten abgeschlossen. HÜTER und BLANK (32) geben dafür 15 Minuten Dauer an. Zunächst kommt es zu einer raschen, später langsamen Glukoseaufnahme in die Zellen. Der Konzentrationsabfall der Glukose im Blut ist daher ein Maß für die Einschleusung des Zuckers in die Zellen (32). Im Anschluß an diese Verteilung folgt die Hyperglykämiekurve der Exponentialfunktion

$$C_t = C_{max.}\, e^{-K_G T} \quad \text{(Gleichung 1)} \quad (19, 41, 60, 61, 62)$$

C_t = Glukose in mg% zur beliebigen Zeit t_2

$C_{max.}$ = Glukose in mg% nach 12 Minuten bzw. zur Zeit t_1

e = Basis der natürlichen Logarithmen

K_G = Steigungsfaktor der Geraden

Für den Fall, daß $C_t = 1/2\, C_{max.}$ und damit T die Halbwertszeit für die Glukose ist, gilt

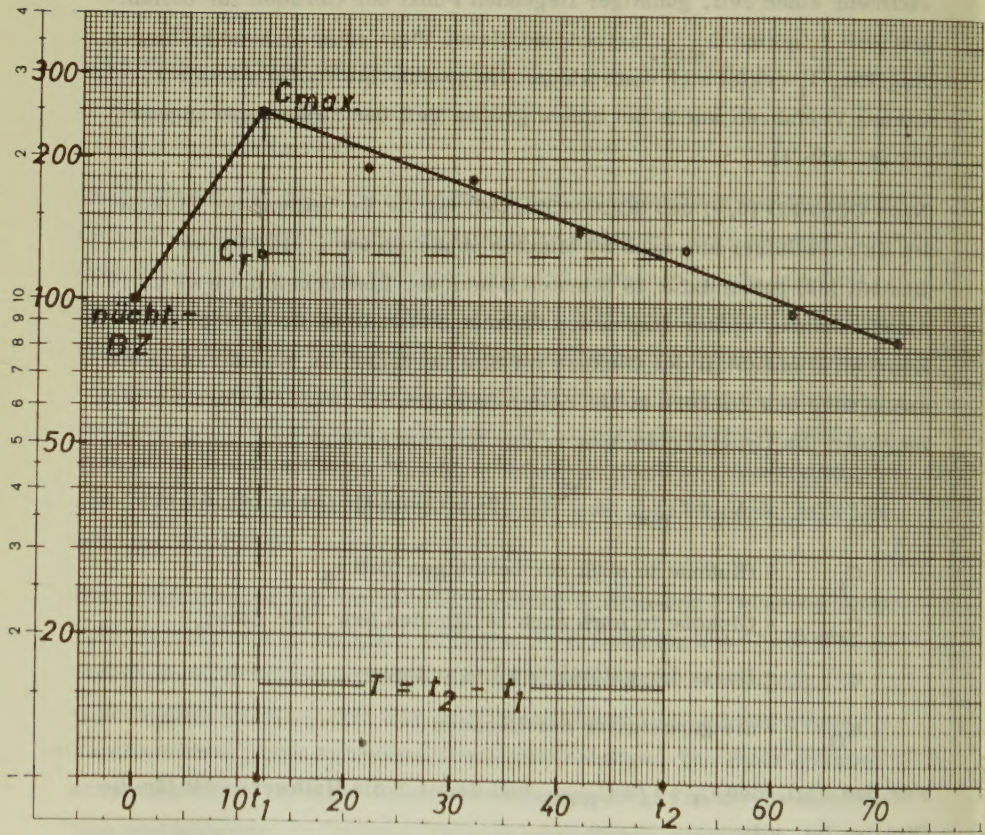
$$1/2\, C_{max.} = C_{max.}\, e^{-K_G T} \quad \text{(Gleichung 2)}$$

$$1/2 = e^{-K_G T}$$

$$-K_G T = \ln 1/2$$

$$K_G = \frac{\ln 2}{T} = \frac{0,693}{T}$$

Abb. 1: Schematische Darstellung der graphischen Ermittlung der Halbwertszeit T bei der I. v. Glukose-Toleranzprüfung nach CONRAD



Unter den verschiedenen Berechnungsmethoden ist Gleichung 2 in Verbindung mit der graphischen Darstellung (Abb. 1) am einfachsten und erfordert den geringsten Zeitaufwand (60, 61, 62).

Nach Gleichung 2 berechnet man den sog. Glukoseassimilationskoeffizienten K_G. Dieser ist bei Eintragung auf semilogarithmisches Papier ein Grad des Abfalls der Blutzuckerkonzentrationskurve (8, 9, 23, 60, 61, 62). Der Abfall der Kurve wird mit Verschlechterung der Glukosetoleranz kleiner, er ist daher ein Maß der Utilisation der parenteral verabreichten Glukose. Es gilt also: je niedriger K_G, desto schlechter die Glukoseutilisation. K_G ist also abhängig von der Insulinmenge, die im Plasma vorhanden, bzw. mobilisierbar ist. Im allgemeinen läßt sich aus der Höhe des K_G-Wertes ein Bild über die Schwere des Diabetes machen, es liegt in etwa ein paralleler Verlauf vor (41).

In der Praxis wurde der einfacheren Schreibweise wegen bei der Ausrechnung von K_G nach Gleichung 2 das Komma um zwei Zehnerstellen nach rechts gerückt, so daß bei allen Werten 10^{-2} zu ergänzen ist (7, 41).

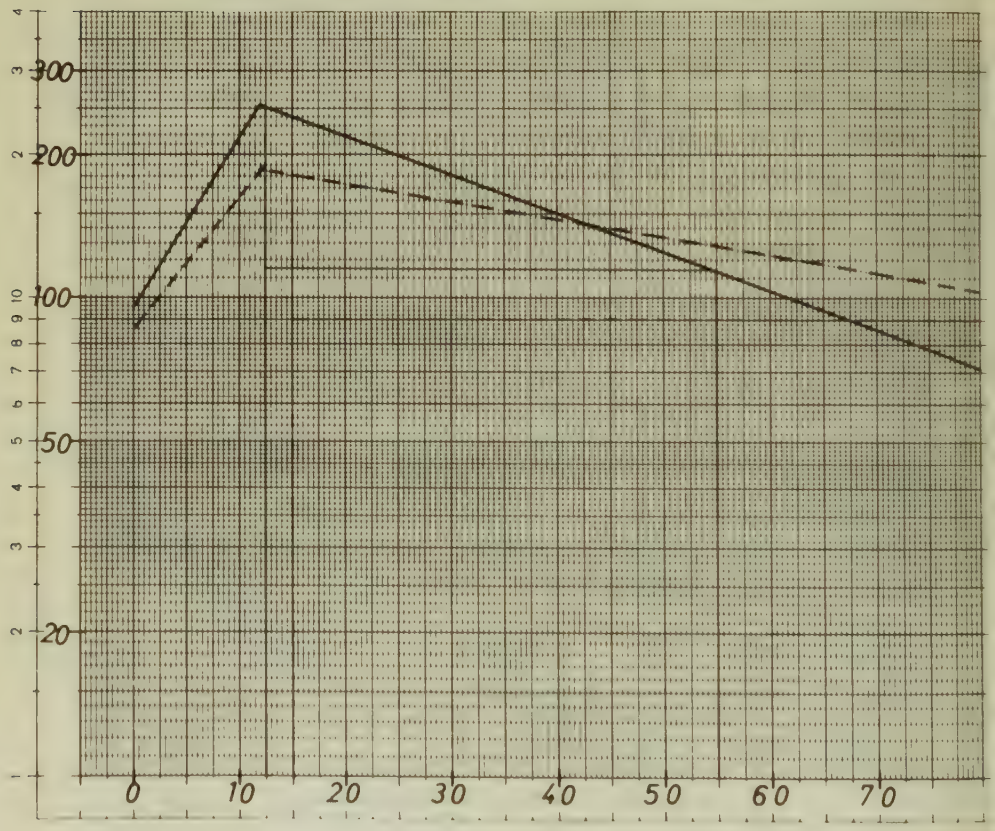
Für die Beurteilung gilt nach den Erfahrungen von SCRIBA und SCHWARZ (57, 58) sowie BOTTERMANN (7):

K_G	$< 1,00$	diabetisch
K_G	$= 1,01\text{-}1,20$	suspekt
K_G	$= 1,21\text{-}2,20$	normal (s. Abb. 2)
K_G	$> 2,2$	erhöhte Glukosetoleranz

SOLOMONS und SILVERSTONE (61, 62) fanden bei ihren Untersuchungen je nach Schwangerschaftsstadium verschiedene Toleranzgrenzen. Als untere Grenze gaben sie folgende Werte für K_G an:

1. Trimenon:	1,37
2. Trimenon:	1,18
3. Trimenon:	1,13
post partum:	0,93

Abb. 2: Beispiel eines normalen (————) und eines pathologischen (--------) Kurvenverlaufs beim i. v. Glukose-Toleranztest nach CONRAD



Diese Werte wurden bei der Beurteilung unserer Testergebnisse nicht berücksichtigt.

Während man früher bereits vier Minuten nach Injektion der Glukose die erste Blutzuckerbestimmung durchführte, geschieht dies heute erst nach 12 Minuten. Dadurch kann eine gleichmäßigere, vollständige Verteilung im Extrazellulärraum erfolgen, d.h. es kommt zu einem Konzentrationsgleichgewicht (32). Die K_G-Werte liegen dafür etwas niedriger als bei dem früher gewählten Verfahren.

b) Krankengut:

Zur Beschaffung der entsprechenden Unterlagen wurden zunächst aus den Laborbüchern der Universitäts-Frauenklinik Marburg sämtliche vom 14.6.1965 bis 19.9.1968 vorgenommenen CONARD-Tests herausgezogen. In diesem Zeitraum wurden 281 CONARD-Tests bei 269 Frauen durchgeführt. 14 Untersuchungen blieben unberücksichtigt, da es sich in diesen Fällen um eine Diabetes-Untersuchung im Rahmen einer Allgemeinerkrankung, bzw. bei schon bekanntem Diabetes handelte. Die restlichen Frauen waren Schwangere oder Wöchnerinnen. 12 von ihnen wurden zweimal getestet, davon 10 je einmal in der Schwangerschaft und im Wochenbett, 2 beide Male vor der Entbindung. 4 der untersuchten Schwangeren wurden nicht in der Klinik entbunden, so daß keine Angaben über Gewicht und Länge des Kindes, sowie über den Geburtsverlauf und evtl. Komplikationen vorliegen. Im Sinne des Themas waren demnach insgesamt 251 Krankengeschichten mit insgesamt 263 CONARD-Tests auswertbar.

Die 87 Schwangeren wurden fast ausschließlich ambulant wegen einer Glukosurie getestet, während bei den 174 Wöchnerinnen sowohl Glukosurie als auch überschwere Kinder bzw. eine Totgeburt als Indikation zum CONARD-Test angesehen wurden. Als Gewichtsgrenze für die Indikation zur Untersuchung galt anfangs ein Geburtsgewicht von 4000 g und mehr, später wurde diese Grenze auf ein Geburtsgewicht von 4500 g und mehr erhöht.

Folgende Aufteilung gibt einen Überblick über die zahlenmäßige Anordnung:

75	Tests	bei	75 Schwangeren (1x)
4	Tests	bei	2 Schwangeren (2x)
164	Tests	bei	164 Wöchnerinnen (1x)
20	Tests	bei	10 Frauen (je 1x in Schwangerschaft und Wochenbett)
263	Tests	bei	251 Frauen

Unter diesen 251 Frauen befanden sich 4 mit Abort, 1 mit Blasenmole, 1 mit Extrauteringravidität, 1 mit Tubarruptur und 12 mit Totgeburten bzw. neonatalen Todesfällen. Einmal wurden Zwillinge geboren. 26 Kinder kamen als Frühgeborene zur Welt.

Die Auswertung der Unterlagen erfolgte unter Berücksichtigung folgender Kriterien, wobei besonders Hinweise auf einen latenten Diabetes beachtet wurden:

1.) die Mutter betreffend: Alter, Parität, diabetische Familienanamnese, Verlauf früherer Schwangerschaften (Frühgeburten, Totgeburten unklarer Genese, Mißbildungen, frühere Aborte, frühere big babies), Verlauf der jetzigen Schwangerschaft (Glukosurie, Gestose, Hydramnion), Ergebnis des CONARD-Tests,

2.) das Kind betreffend: Geburtstermin, Geburtsgewicht, Mißbildungen, perinatale Mortalität

Ergebnisse:

Nach OBERDISSE, BLANK und HÜTER (50) lassen sich die Hinweise auf einen Prädiabetes in hochsuspekt und suspekt unterteilen, und zwar:

hochsuspekt: 1.) familiäre Belastung
2.) Kinder mit einem Geburtsgewicht von 4500 g und mehr

suspekt: 3.) Totgeburten unklarer Genese
4.) Frühgeburten

5.) Mißbildungen
6.) Gestosen
7.) Hydramnion
8.) objektiv nachweisbare, sonstige endokrine Störungen
9.) Schwangerschaftsglukosurie

Wendet man die obige Einteilung auf das vorliegende Krankengut an, so ergeben sich für das Ergebnis des CONARD-Tests folgende zwei Tabellen:

Tab. I: Ergebnisse des CONARD-Tests bei hochsuspekten prädiabetischen Symptomen

	familiäre Belastung	Geburtsgewicht ab 4500 g	beide Symptome
CONARD pos.	10	10	1
CONARD neg.	33	45	6
gesamt	43	55	7

Tab. II: Ergebnisse des CONARD-Tests bei suspekten prädiabetischen Symptomen

	perinat. Mortalit.	Frühgeb.	Mißbild.	Gestosen	Hydramnion	Glukosurie
CON. pos.	3	5	1	19	5	23
CON. neg.	9	21	15	67	7	102
gesamt	12	26	16	86	12	125

Da im untersuchten Krankengut hauptsächlich eine Glukosurie der Mutter und ein erhöhtes Geburtsgewicht des Kindes die Indikation für die Durchführung des CONARD-Tests waren, ist der Zusammenhang zwischen diesen drei Größen von besonderem Interesse. Untersucht man also den Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des CONARD-Tests einerseits und einer Glukosurie der Mutter und dem Geburtsgewicht des Kin-

des (über 4000 g bzw. über 4500 g) andererseits, so ergeben sich folgende Aufteilungen:

Tab. III: Ergebnisse des CONARD-Tests in Beziehung zu Geburtsgewicht des Kindes, Glukosurie der Mutter, bzw. beiden Symptomen

		Symptome		Testergebnisse		
		Geburtsgewicht	Glukosurie d. Mutter	gesamt	CON.pos.	CON.neg.
1	a	ab 4000 g	ohne	115	8	107
	b	ab 4500 g	Glukosurie	42	4	38
2	a	unter 4000 g (+Frühgeb. +Aborte)	mit	94	13	81
	b	unter 4000 g (- Frühgeb. - Aborte)	Glukosurie	71	7	64
3	a	ab 4000 g	mit	31	10	21
	b	ab 4500 g	Glukosurie	13	6	7

Die besondere Berücksichtigung der Frühgeborenen und Aborte in der Tabelle III erfolgte, da diese als potentielle "big babies" das Bild der Glukosurie als alleiniges Symptom verfälschen können.

Die Beziehungen zwischen kindlichem Geburtsgewicht und mütterlicher Glukosetoleranz lassen sich aus Tabelle IV erkennen.

Tabelle IV: Beziehungen zwischen kindlichem Geburtsgewicht und mütterlicher Glukosetoleranz

Gewicht	Gesamtzahl	CONARD pos.	CONARD neg.
unter 4000 g	100	12	88
4000 - 4490 g	89	8	81
4500 - 4990 g	49	7	42
über 5000 g	6	3	3
gesamt	244	30	214

Weiterhin wurde der Einfluß des Gebäralters auf die Blutzuckerbelastung untersucht. Dazu wurden drei Altersgruppen gebildet, und zwar von 15 - 24, von 25 - 34 und über 34 Jahre. Dabei ergeben sich die in Tabelle V dargestellten Beziehungen.

Tabelle V: Beziehung zwischen Alter der Probandinnen und dem Ergebnis des CONARD-Tests

Gebäralter	Gesamtzahl	CONARD pos.	CONARD neg.
15 - 24 J.	71	3	68
25 - 34 J.	148	23	125
über 34 J.	32	7	25

Eine weitere Verdeutlichung der Tabelle V zeigt die graphische Darstellung in Abbildung 3.

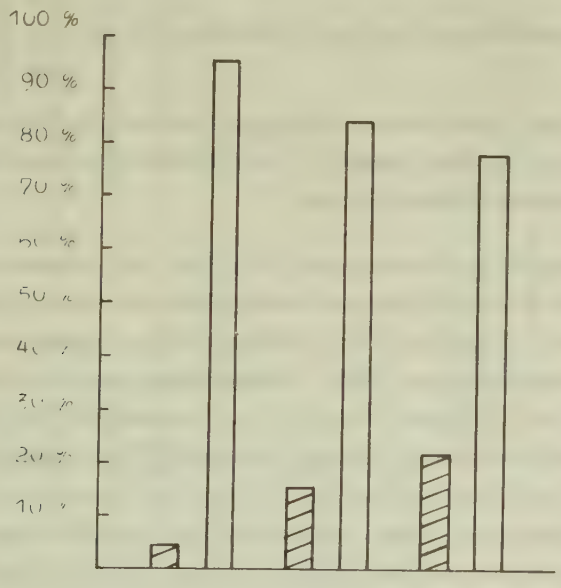


Abb. 3: Relative Häufigkeit positiver und negativer Testergebnisse in den einzelnen Altersgruppen (schraffiert = positive Ergebnisse, weiß = negative Ergebnisse)

Bei der Suche nach einer Wechselbeziehung zwischen Parität der untersuchten Frauen und Blutzuckerbelastung ergab sich Folgendes:

Erstpara: 78 Fälle - davon CONARD pos. 9
CONARD neg. 69

Multipara: 170 Fälle - davon CONARD pos. 23
CONARD neg.147

Drei Frauen konnten in dieser Zusammenstellung nicht berücksichtigt werden, da es sich in einem Fall um eine Blasenmole, in einem Fall um eine Extrauteringravidität und in einem Fall um einen Abort handelte.

Eine weitere Aufgliederung in Multipara mit früherer Geburt eines Kindes über 4000 g und solche, die zum ersten Mal ein "big baby" bekamen, ergab folgende Differenzierung:

Multipara mit früherem "big baby": 64 Fälle - davon CON. pos. 12
CON. neg. 52

Multipara ohne früheres "big baby": 106 Fälle - davon CON. pos. 11
CON. neg. 95

Insgesamt lag im untersuchten Krankengut viermal ein Abort vor; alle vier Frauen hatten eine Glukosurie, zwei gleichzeitig eine Gestose, zwei eine pathologische Glukosetoleranz.

Bisher wurde nur die Beziehung zwischen einzelnen Symptomen und dem Ergebnis des CONARD-Tests untersucht, d.h. es wurden die bei den Patientinnen vorliegenden unterschiedlichen Symptomenkombinationen unberücksichtigt gelassen. Unter Zugrundelegung der Einteilung der prädiabetischen Symptome in suspekte und hochsuspekte (s.S.8f) wird im Folgenden untersucht, inwieweit eine Häufung der prädiabetischen Symptome und damit eine Zunahme der Diabetes-Wahrscheinlichkeit in Zusammenhang steht mit den Ergebnissen des CONARD-Tests. Hierzu wurden in Abbildung 4 sieben Spalten gebildet, wobei die Diabetes-Wahrscheinlichkeit von Spalte 1 bis 7 zunimmt. In Spalte 1 sind 42 Frauen aufgeführt, die kein prädiabetisches Symptom haben. Es handelt sich

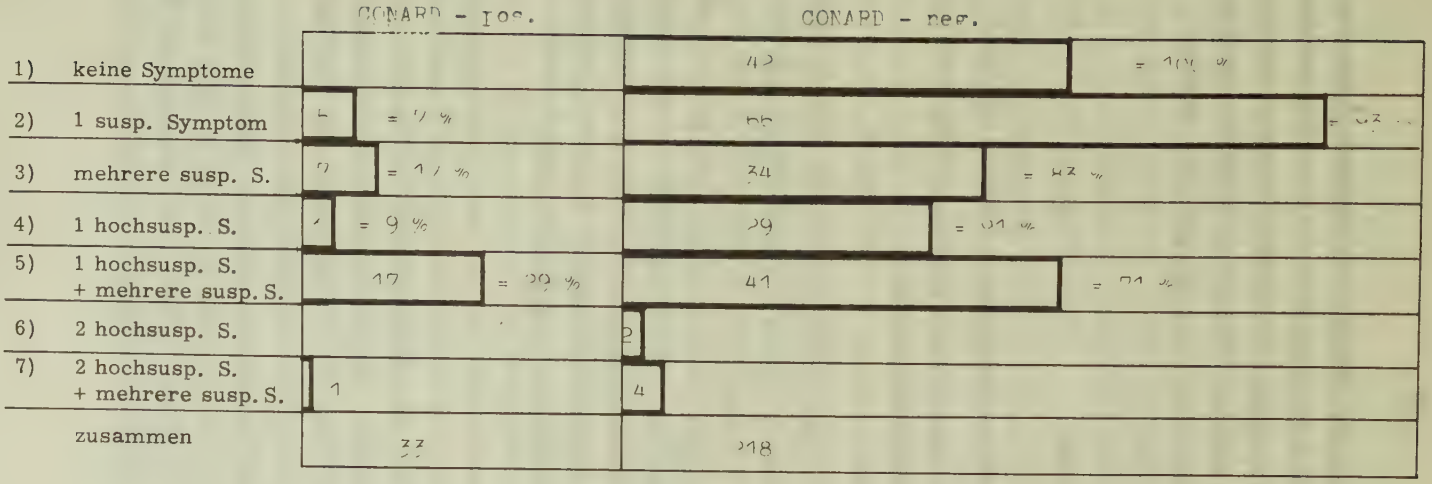


Abb. 4: Ausfall des CONRAD-Test in den verschiedenen Gruppen mit steigender Diabetes-Wahrscheinlichkeit (Einteilung der Symptome in suspekte und hochsuspekte gemäß dem Vorschlag von OBERDISSE, BLANK u. HÜTER (50)

hierbei um Frauen, bei denen der CONARD-Test lediglich wegen der Geburt eines Kindes mit einem Geburtsgewicht zwischen 4000 und 4500 g vorgenommen wurde. Während Kinder mit diesem Geburtsgewicht bis etwa 1966 noch als Hinweis auf einen Prädiabetes der Mutter angesehen wurden, liegt heute die entsprechende Gewichtsgrenze bei 4500 g.

DISKUSSION DER ERGEBNISSE:

Insgesamt 251 Frauen wurden auf einen latenten Diabetes untersucht

a) wegen der Geburt eines überschweren Kindes ab 4000 g Geburtsgewicht (ab 1966 Geburtsgewicht ab 4500 g),
b) wegen einer Glukosurie.

Dementsprechend wurde bei ihnen zum Ausschluß eines latenten Diabetes der CONARD-Test vorgenommen. Dieser Blutzucker-Belastungstest fiel jedoch nur bei 33 Frauen, das sind nur etwas über 13 %, positiv aus. Für ein auf Prädiabetes suspektes Untersuchungsmaterial liegt dieser Wert sehr niedrig. So geben z.B. HÜTER und BLANK (31) bei suspekten Schwangeren eine latente Diabetes-Häufigkeit von 34,1 % an, BENJAMIN und DONALD (6) eine Häufigkeit von 32,5 %. Solche Vergleiche sind allerdings aus folgenden Gründen nur bedingt verwertbar:

1.) Unsere Belastungstests wurden z.T. bei einem Geburtsgewicht ab 4000 g ausgeführt. Dazu einige erläuternde Worte: Allgemein wird anerkannt, daß die Geburt eines überschweren Kindes verdächtig ist auf das Vorliegen eines Prädiabetes, und zwar kann es schon Jahrzehnte vor der Manifestation eines Diabetes zur Geburt eines sog. "big baby" kommen. Als Erklärung werden verschiedene Hypothesen angeführt, wie z.B. Zuckermast, Wachstumshormonüberproduktion, Hyperadrenocortizismus oder der genetische Einfluß sowohl der Mutter als auch des Vaters (35, 59), um nur die wichtigsten zu nennen (54). Während also prinzipiell die Geburt eines überschweren Kindes als auf Prädiabetes suspekt

angesehen wird, besteht keine Einigkeit bei der Zuordnung zu dieser Gruppe. Ein Teil der Autoren (4, 24, 28) rechnet bereits Kinder mit einem Geburtsgewicht ab 4000 g zu den "big babies", während andere (20, 42, 47) diese Grenze erst bei 4500 g sehen. VELASCO (65) nimmt die 75. Percentile als Trennmaß an. Kinder ab 5000 g werden allgemein als Riesenkinder bezeichnet. Bei der Auswahl unserer Probandinnen für den CONARD-Test wurde zunächst ein Geburtsgewicht von 4000 g, ab 1966 von 4500 g zugrunde gelegt.

In Tabelle IV wird gezeigt, welcher Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht des Kindes und dem Ausfall des CONARD-Tests der Mutter besteht. Setzt man hierbei jeweils die Gesamtzahl der Kinder einer Gewichtsgruppe gleich 100 % und zieht von der Gruppe unter 4000 g die 26 Frühgeborenen ab (siehe Tab. II), so stellt man fest, daß bei Müttern mit Kindern unter 4000 g Geburtsgewicht in weniger als 10 % der Fälle der CONARD-Test positiv ausfiel, während er in der Gruppe zwischen 4500 und 4990 g Geburtsgewicht in etwa 15 % der Fälle positiv ausfiel. Von den Müttern mit Kindern über 5000 g Geburtsgewicht waren 3 CONARD-positiv und 3 CONARD-negativ. Es läßt sich also erkennen, daß mit steigendem Geburtsgewicht die relative Zahl der positiven CONARD-Tests ebenfalls ansteigt. Der im Verhältnis zu anderen Autoren geringe Anteil pathologischer Blutzucker-Kurven läßt sich also u. a. dadurch erklären, daß die ursprüngliche Gewichtsgrenze von 4000 g zu niedrig festgelegt war.

2.) 125 der von uns untersuchten Frauen wiesen eine Glukosurie auf, und bei einem großen Teil von ihnen war das der einzige Hinweis auf einen Prädiabetes. Wie aus Tabelle II hervorgeht, fiel bei knapp 20 % der 125 Glukosurie-Patientinnen der CONARD-Test pathologisch aus. Wird wie in Tabelle III, Spalte 2 nur nach Glukosurie ohne Berücksichtigung überschwerer Kinder eingeteilt, ergeben sich nur rund 15 % positive Werte, bei Abzug von Frühgeburten und Aborten, die als potentielle "big babies" das Bild der Glukosurie als alleiniges Symptom evtl. ver-

fälschen, sinkt die Anzahl positiver Ergebnisse sogar auf unter 10 % (siehe Tabelle III, Spalte 2b).

Während außerhalb von Schwangerschaft und Wochenbett die Glukosurie ein Zeichen für einen manifesten Diabetes ist, hat die Schwangerschaftsglukosurie also keine derartige Aussagekraft. Nach AUINGER und GITSCH (4) scheiden 10 - 40 % der Schwangeren gelegentlich Glukose im Harn aus, ohne daß ein Diabetes mellitus oder ein Vorstadium vorliegen muß. PSCHYREMBEL (56) gibt sogar 60 % Schwangerschaftsglukosurie an, während WORM (67) nur von 15 % spricht. DOKUMOV (18) fand je nach Schwangerschaftsstadium eine verschiedene Häufigkeit an Glukosurie:

im 1. Trimenon bei 36 % der Schwangeren,
im 2. Trimenon bei 27 % der Schwangeren,
im 3. Trimenon bei 19 % der Schwangeren.

Obwohl ein großer Teil dieser Frauen keine Stoffwechselstörung aufweist, ist dennoch ein besonderes Augenmerk auf sie zu richten, da jede zehnte Frau mit Schwangerschaftsglukosurie später an einem Diabetes mellitus erkrankt (14). Bei ARAVANTINOS u. LOLIS (3) zeigten 78,1 % der Frauen mit Glukosurie eine pathologische Blutzuckerkurve nach Glukosebelastung. Diese vorübergehende Erscheinung kann nämlich auch Ausdruck einer latent diabetischen Phase sein, die später in ein manifestes Stadium übergeht (29, 38, 41, 44, 48).

In den Fällen von Glukosurie ohne nachweisbare Stoffwechselstörung handelt es sich um einen sog. renalen Diabetes (66, 67), dessen Ursache eine herabgesetzte Ausscheidungsschwelle der Nieren für Zucker (ZAS) auf Grund hormoneller Einflüsse ist.

Im Einzelnen handelt es sich um:

1.) eine Steigerung der glomerulären Filtration,
2.) eine Hemmung des Transportmechanismus für Glukose in den Tubuluszellen (17, 33, 67).

Wegen des diabetogenen Effekts der Schwangerschaft und der Vermeidung möglicher späterer diabetischer Komplikationen ist die Differen-

tialdiagnose von Prädiabetes und latentem Diabetes einerseits und renaler Glukosurie andererseits äußerst wichtig. Zunächst sollte daher jede Frau mit Schwangerschaftsglukosurie als prädiabetisch angesehen werden, bis das Gegenteil bewiesen ist (27, 56).

Wie bereits erwähnt, ist bei unserem Krankengut eine Glukosurie ohne andere prädiabetische Symptome kein absoluter Indikator für einen Prädiabetes. Nach HÜTER und BLANK (31) sowie SOLOMONS (61) soll sie sogar nur in Verbindung mit anderen Symptomen von Bedeutung sein. Wie diese Verhältnisse in unserem Krankengut aussehen, zeigt Tabelle VI:

Tabelle VI: Anzahl positiver CONARD-Tests bei Frauen mit verschiedenen prädiabetischen Symptomen alleine und in Verbindung mit einer Glukosurie

	Hydramnion	perinat. Mortal.	famil. Belastg.	Gestose	Frühgeburten	big baby ab 4500 g
ohne Glukosurie	6	8	16	43	9	42
CON.-pos.	1	1	3	6	1	4
mit Glukosurie	6	4	27	43	17	13
CON.-pos.	4	2	7	13	4	6

Zwar läßt sich in Tabelle VI deutlich erkennen, daß eine Kombination von Glukosurie mit den verschiedenen anderen prädiabetischen Symptomen zu einer höheren Zahl positiver Testergebnisse führt als bei alleinigem Vorliegen dieser prädiabetischen Symptome, doch muß man bei der Wertung dieses z. T. sehr geringen Zahlenmaterials zurückhaltend sein.

Zu welchen Ergebnissen kommt man, wenn man die beiden von uns zu Grunde gelegten prädiabetischen Symptome Glukosurie und erhöhtes Geburtsgewicht gleichzeitig betrachtet?

In Tabelle III wird gezeigt, wie der CONARD-Test ausfällt bei Kombination einer mütterlichen Glukosurie und dem Geburtsgewicht der Kinder. Während in den Spalten 1 und 2 jeweils nur ein auf Prädiabetes verdächtiges Symptom vorliegt (Spalte 1: nur erhöhtes Geburtsgewicht, Spalte 2: nur Glukosurie), sind diese beiden Symptome in Spalte 3 kombiniert. Analysiert man die Ergebnisse der Tabelle III, so stellt man fest, daß in den Spalten 1a, 1b und 2b weniger als 10 % positive Testergebnisse vorliegen und in Spalte 2a weniger als 15 %. Dagegen erhält man in den Spalten 3a und 3b über 30 % bzw. über 40 % positive Testergebnisse. Mit anderen Worten: beim Vorliegen nur eines der von uns zugrunde gelegten prädiabetischen Symptome ist mit relativ wenig pathologischen Blutzukkerbelastungskurven zu rechnen. Liegen aber sowohl eine mütterliche Glukosurie als auch ein erhöhtes Geburtsgewicht des Kindes vor, so erhält man etwa ein Drittel positiver CONARD-Ergebnisse. Es muß allerdings schon hier gesagt werden, daß wegen des verhältnismäßig geringen Zahlenmaterials verallgemeinernde Aussagen nur mit Einschränkung gemacht werden können.

In Abbildung 4 wurde schließlich untersucht, inwieweit sich die Häufung aller von uns berücksichtigten prädiabetischen Symptome auf das Ergebnis des CONARD-Test auswirkt. Gemäß der Einteilung von OBERDISSE, BLANK und HÜTER (50) (s.S.8f) wäre zu erwarten, daß in Abbildung 4 von oben nach unten die Diabetes-Wahrscheinlichkeit zunimmt. Folglich müßte die Zahl der positiven Testergebnisse von oben nach unten deutlich zunehmen und die der negativen Testergebnisse entsprechend abnehmen. Bei Betrachtung der Abbildung 4 mag sich auf den ersten Blick diese Vermutung auch bestätigen, doch widerlegen die wenigen positiven Testergebnisse in Spalte d und die auffällig vielen negativen Testergebnisse in Spalte e, sowie die Ergebnisse in den Spalten f und g diesen Eindruck. Andererseits muß aber auch betont werden, daß eine befriedigende Deutung dieser Ergebnisse auf Grund des verhältnismäßig geringen Zahlenmaterials kaum möglich ist.

Weiterhin von Bedeutung zur Erfassung von Kohlenhydrat-Stoffwechselstörungen ist das Alter der Probandinnen. Anhand von Tabelle V und Ab-

bildung 3 läßt sich deutlich die starke Abhängigkeit der KH-Toleranz vom Alter erkennen. Der ca. 5-fache Anstieg der positiven Werte von der Altersgruppe 15 - 24 Jahre zur Altersgruppe über 34 Jahre unterstreicht eindrucksvoll die Tatsache, daß die KH-Toleranz mit zunehmendem Alter abnimmt (3, 42, 49, 50, 51, 60). Mit zunehmendem Alter läßt sich daher eine KH-Stoffwechselstörung wesentlich leichter aufdecken, während sie bei jungen Personen schwerer erfaßbar ist. Die Reproduzierbarkeit des CONARD-Tests ist demnach altersabhängig unterschiedlich. Folgendes Diagramm gibt Aufschluß über die von KIENHOLZ (41) festgestellten, verschiedenen, altersabhängigen Normalwerte des Assimilationskoeffizienten.

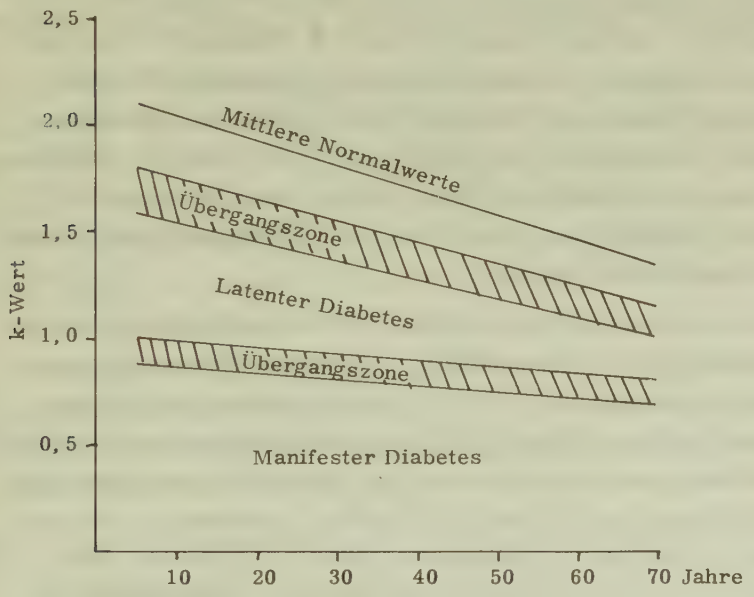


Abb. 5: Diagramm zur Bestimmung des Stadiums eines Diabetes mit Hilfe des Assimilationskoeffizienten (K_G-Wert) in Abhängigkeit vom Alter (nach KIENHOLZ (41))

Analog dem Einfluß des Alters auf die Stoffwechsellage wurde nach einer entsprechenden Beziehung zwischen Parität und KH-Toleranz gesucht. Dabei zeigte sich (s.S. 12) eine annähernd gleiche Häufigkeit positiver Ergebnisse bei Erst- und Multipara. Zum gleichen Ergebnis kam auch JACKSON (35) bei seiner Untersuchung. Dagegen fanden ENGLESON (20) und HOET (29), daß die Zahl pathologischer KH-Toleranzkurven mit steigender Parität zunimmt. Nach JAHNKE (34), KATSCH (38) und MEHNERT (48) wirkt eine zunehmende Anzahl von Schwangerschaften manifestationsfördernd auf einen Diabetes.

Während in unserem Krankengut die Parität keinen Einfluß auf das Ergebnis des CONARD-Tests hatte, ergab sich ein anderes Bild, wenn man in vorangegangenen Schwangerschaften nach einem "big baby" fahndet: Multipara ohne "big baby" zeigten in etwa 10 %, Multipara mit zwei und mehreren "big babies" in etwa 20 % eine pathologische KH-Toleranz. Bei gehäufter Geburt eines "big baby" steigt demnach die Wahrscheinlichkeit an, eine pathologische KH-Toleranz bei der Mutter zu entdecken. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß es sich bei Multipara mit mehreren "big babies" auch um eine familiäre Veranlagung handeln kann, ohne daß ein Prädiabetes vorliegt.

Welchen Einfluß auf das Ergebnis des CONARD-Tests hat nun das zweite, von OBERDISSE, BLANK und HÜTER als hochsuspekt bezeichnete prädiabetische Symptom? Wie in Tabelle I gezeigt, wiesen rund 23 % der Frauen mit familiärer Diabetes-Belastung eine pathologische Blutzucker-Belastungskurve auf. Bei 7 Frauen lag eine Kombination der beiden hochsuspekten Symptome, "big baby" und familiäre Belastung, vor, von denen aber nur eine einen pathologischen CONARD-Test lieferte. Dabei wurden nur die Familien der Mütter berücksichtigt; prädiabetische Väter wurden nicht aufgeführt. Nach MEHNERT (47) nehmen sie hinsichtlich der big-baby-Häufigkeit ihrer Kinder eine Mittelstellung zwischen prädiabetischen Müttern und gesunden ein. Dies ist leicht erklärlich dadurch, daß der genetische Einfluß zwar zur Wirkung kommt, bei prädiabetischen Müttern sich aber noch das besondere intrauterine Milieu bemerkbar macht (29, 35, 59).

Das auf Prädiabetes suspekte Symptom Schwangerschaftsglukosurie und sein Einfluß auf den Ausfall des CONARD-Tests wurde bereits erwähnt. Wie sehen diese Beziehungen bei den anderen suspekten Symptomen aus? Wie aus Tabelle II hervorgeht, sind verallgemeinernde Aussagen über die Fälle mit perinataler Mortalität, Mißbildungen und Hydramnion wegen des geringen Zahlenmaterials nicht möglich. Dazu kommt, daß Unterschiede bezüglich der Definition eines Hydramnion bestehen. PEDERSEN (53) z.B. spricht bereits ab 1000 ml Fruchtwasser von Polyhydramnie. Unsere Fälle wurden erst ab ca. 2 l Fruchtwasser als Hydramnion eingestuft, während die Angaben "reichlich" und "viel" Fruchtwasser nicht berücksichtigt wurden. Eine weitere Schwierigkeit muß darin gesehen werden, daß keine genaue Messung der Fruchtwassermenge vorgenommen wurde, sondern nur vom Aspekt her geschätzt werden konnte.

Im vorliegenden Untersuchungsmaterial hatten 26 Frauen außer einer Glukosurie bzw. einem überschweren Kind eine Frühgeburt. Mit anderen Worten: wurde eine Frau wegen eines überschweren Kindes mittels des CONARD-Tests untersucht und war dieses Kind mehr als 14 Tage vor dem errechneten Geburtstermin geboren, so wurde dieses Kind sowohl als "big baby" als auch als Frühgeburt registriert. Von diesen 26 Frauen wiesen etwa 20 % eine pathologische Glukosetoleranz auf.

Die möglichen Wechselwirkungen zwischen KH-Stoffwechselstörung und Gestose werden von HÜTER und BLANK (31) besprochen. Danach sind zweierlei Entstehungsmodi einer Gestose möglich: die Gestosen können einmal Folge, einmal Ursache einer KH-Stoffwechselstörung sein:

1.) KH-Stoffwechselstörung "big baby" und Hydramnion Überdehnung des Uterus utero-placentare Hypoxämie Gestose. Bei pathologischen Werten in einem Blutzuckerbelastungstest liegt in einem solchen Fall ein latenter Diabetes vor.

2.) Gestose Herabsetzung der Leberfunktion Herabsetzung der Glukosetoleranz. In diesem Falle darf aus dem Vorliegen einer pathologischen Belastungskurve nicht auf das Vorhandensein einer

Pankreasfunktionsstörung geschlossen werden.

86 Frauen unseres Untersuchungsmaterials hatten zusätzlich zu den Auswahlsymptomen eine Gestose. Von diesen zeigten rund 20 % einen pathologischen Verlauf des CONARD-Tests. Wie aus dem oben gesagten hervorgeht, kann in diesen Fällen also aus dem positiven Ausfall des CONARD-Tests nicht auf das Vorliegen einer latent diabetischen Stoffwechselstörung geschlossen werden.

Soviel zu den Ergebnissen. Es erhebt sich abschließend die Frage, inwieweit das Ergebnis des CONARD-Tests von äußeren Einflüssen und anderen Faktoren abhängig ist. Mit anderen Worten: Sind die verschiedenen Ergebnisse miteinander vergleichbar?

Ein wesentlicher Faktor, der einen nicht geringen Einfluß auf das Testergebnis hat, ist der unterschiedliche Zeitpunkt für die Blutzuckerbelastung. Selbst wenn es sich um eine sicher prädiabetische Frau handelt, darf der richtige Zeitpunkt für den Glukosetoleranz-Test nicht versäumt werden. Um die schwangerschaftsbedingte Belastungssituation des KH-Stoffwechsels diagnostisch auszunutzen, ist es unbedingt erforderlich, innerhalb der ersten 24 Stunden, spätestens 48 Stunden post partum den Provokationstest vorzunehmen (4, 5, 31). Nach AUINGER u.a. (5) ist die Anzahl positiver Kurven um so höher, je unmittelbarer nach der Geburt der Test ausgeführt wurde. Vier bis sieben Tage post partum soll die prädiabetische Stoffwechselstörung bereits soweit zurückgegangen sein, daß sie durch Toleranzproben nur sehr viel schwieriger erfaßt werden kann (13). Nach HOET (29) verschwindet eine pathologische KH-Toleranz bereits am ersten Tage post partum, bzw. sie wird geringer. Folgende Tabelle soll dies veranschaulichen:

Belastungstest	24-48 Std. post part.	6-7 Tage post part.	2-3 Monate post part.
4000-4500 g	9+	4+ (5-)	1+ (3-)
4500-5000 g	7+	5+ (2-)	2+ (3-)
über 5000 g	3+	3+ (0-)	3+ (0-)
unter 4000 g	12+	6+ (6-)	3+ (3-)

Tabelle VII: Beziehung zwischen Zeitpunkt der KH-Toleranz-Belastung und Häufigkeit positiver Kurven (nach AUINGER (4))

Bei unseren Fällen konnte dieser Zeitpunkt nicht immer eingehalten werden. Daher werden mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit einige Belastungen negativ ausgefallen sein, die bei richtiger Wahl des Test-Zeitpunktes zu einem latent diabetischen Kurvenverlauf geführt hätten. Bei den Probandinnen, die vor der Entbindung getestet wurden, wurde die Untersuchung ohne Berücksichtigung des Zeitpunktes der Schwangerschaft durchgeführt, so daß auch hier evtl. Differenzen auftreten können. Nach SOLOMONS, SILVERSTONE (61, 62) ändern sich die Toleranzgrenzen je nach Schwangerschaftsstadium (s. auch S. 5).

Als weitere beeinflussende Kriterien kommen folgende Punkte in Betracht:

1.) Hypogykämie: Monate bis Jahre vor der Manifestation eines Diabetes kann es nach KATSCH (40) und JAHNKE (34) zu einer Phase mit Neigung zu hypoglykämischen Zuständen kommen. Wird gerade in solch einer Phase eine Blutzuckerbelastung vorgenommen, so sind natürlich die Ergebnisse verfälscht.

2.) Diät: Die Zusammensetzung der Nahrung, die die Probanden in den Tagen vor der Durchführung des Belastungstests zu sich genommen haben, beeinflußt ebenfalls die KH-Toleranz (51, 62). Nach CONN (10) und FAJANS (21) sollte unbedingt eine Standard-Vorbereitungsdiät eingehalten werden. Einige Autoren verlangen eine mindestens dreitätige, KH-reiche Diät zur Vorbereitung eines Glukose-Belastungstests (6, 10, 21, 28, 49), die natürlich nicht eingehalten werden kann, wenn binnen 24 Stunden post partum getestet werden soll, zumal die Frauen sub partu Nah-

rungskarenz üben. Andere wiederum sind der Meinung, daß die in der Schwangerschaft benötigte Menge an Kohlenhydraten stets erreicht wird (30). Dabei gehen allerdings die Ansichten über die erforderlichen Mengen auseinander. Einerseits sollen 150 g KH pro Tag ausreichen (30, 32), andererseits werden mindestens 150-200 g KH (4) gefordert, KNICK (42) verlangt sogar mehr als 250 g KH, KAISER, HANUSCH (37) 200 bis 250 g KH, TEUSCHER (63) 200 bis 300 g KH, CONN (10) und FAJANS (21) schließlich verlangen 300 g KH pro Tag. Da ein beträchtlicher Teil der Frauen von uns ambulant untersucht wurde (siehe die Aufschlüsselung S.8), bestand keine Kontrolle über ihre KH-Aufnahme.

Auf Grund der genannten Fehlerquellen wird klar, daß der CONARD-Test bei dieser Art der Auswahl der Probandinnen nur grobe Stoffwechselstörungen erfassen kann, bei der Fahndung nach leichteren Störungen aber nicht all zu viel Aussagekraft besitzt. Dabei ist jedoch zu beachten, daß diese Fehler nicht spezifisch für den CONARD-Test sind, sondern ebenso für andere Belastungsproben zutreffen und beachtet werden müssen.

Inwieweit der CONARD-Test, bei Vermeidung derartiger Fehler, den anderen noch zu erwähnenden Tests über- bzw. unterlegen ist, soll nun besprochen werden. Zur Debatte stehen als Hauptgruppen einmal orale, zum anderen intravenöse Provokationstests (Tab. VIII).

I oral	II intravenös
1) Standard-Glukose-Toleranztest	1) Tolbutamid-Test nach UNGER-MADISON = TT
2) Glukose-Doppelbelastung nach STAUB-TRAUGOTT	2) CONARD-Test
3) Cortison (Prednison)-Glukose-Toleranztest nach CONN=CGTT	
4) Prednison-Glukosurie-Test nach JOPLIN-FRASER	

Tab. VIII: orale und intravenöse Kohlenhydrat-Belastungs-Tests

ad I, 1) Standard-Glukose-Toleranztest:

Prinzip: orale Applikation einer Standarddosis Glukose (je nach Autor: 50g, 75g, 100g oder 1 g bzw. 1,75 g/kg Körpergewicht (7,15,49,50); Blutzuckerkontrollen nüchtern, nach (30), 60, 90, 120 und evtl. 180 Min.; Auswertung nach bestimmten Grenzwerten.

Bemerkung: technisch einfache Ausführung

ad I, 2) orale Glukose-Doppelbelastung nach STAUB-TRAUGOTT:

Prinzip: zweimalige orale Gabe von 50 g Glukose im Abstand von 90 Minuten; beim Stoffwechselgesunden zweiter BZ-Gipfel kleiner als erster Gipfel, beim Diabetiker höherer zweiter Gipfel (negativer STAUB-Effekt)

Bemerkung: heute allgemein abgelehnt, da kein Vorteil gegenüber 1, lange Versuchsdauer (7,14,15,24,37,42,52,58)

ad I, 3) Cortison-Glukose-Toleranztest nach FAJANS, CONN:

Prinzip: Ausnutzung der diabetogenen Wirkung von Cortison: 8 1/2 und 2 Stunden vor Versuchsbeginn Applikation einer bestimmten Menge Cortisonacetat oder Prednison/Prednisolon, dann orale Glukosebelastung wie bei 1; Auswertung nach definierten Grenzwerten.

Bemerkung: Beurteilung des diagnostischen Aussagewertes unterschiedlich, während Schwangerschaft und Wochenbett nicht anwendbar (4,5,10,15,20,21,22,24,31,32,35,50)

ad I, 4) Prednison-Glukosurie-Test nach JOPLIN, FRASER, KEELEY:

Prinzip: Bestimmung einer Glukosurie (stündlich, insgesamt acht mal Nachturin mittels Dauerkatheter) und des Blutzukkerspiegels nach Prednison-Gabe; Auswertung: Menge der im Urin ausgeschiedenen Glukose ist proportional der Schwere der Stoffwechselstörung.

Bemerkung: technisch relativ aufwendig; Nachteile der oralen Glukosegabe entfallen, da diese nicht erforderlich. Wäh-

rend der Schwangerschaft nicht geeignet, da die ZAS unabhängig von Prednison-Gaben bereits gesenkt ist (13, 27, 28, 36, 67)

ad II,1) intravenöser Tolbutamid-Test nach UNGER-MADISON:

Prinzip: Aussagen über die Insulinreserve des Inselorgans nach Belastung mit Sulfonylharnstoff (1 g Tolbutamid); Blutzuckerbestimmung nüchtern, nach 20 und 30 Minuten, evtl. auch nach 40, 60 und 120 Min. Auswertung entsprechend festgelegten Grenzwerten.

Bemerkung: Vorteile: kurze Versuchsdauer, unabhängig von der Glukoseresorption und Störungen der Leberfunktion; Nachteile: kontraindiziert während der Schwangerschaft, Gefahr der Hypoglykämie (bes. bei Inselzelladenom)

Zusätzlich zu den Vor- und Nachteilen der einzelnen Tests läßt sich ganz allgemein zu den Unterschieden zwischen oralen und intravenösen Belastungstests folgendes sagen:

Während der orale Glukose-Toleranz-Test im amerikanischen Schrifttum im Allgemeinen als gut befunden wird (15, 58), lehnen ihn viele andere Autoren, zumindest während der Schwangerschaft, als zu ungenau ab (15, 27, 32, 58, 61, 62, 63). Als wesentlicher Grund dafür wird die starke Resorptionsabhängigkeit angeführt. Besonders ins Gewicht fallen soll sie bei Schwangeren (32, 42) auf Grund von Änderungen der gastrointestinalen Funktion sowie endokriner und metabolischer Änderungen (6). Auch bei Adipösen kommt es nach TEUSCHER (63) zu einer verlangsamten Resorption der Glukose aus dem Intestinaltrakt und damit zu unsicheren Ergebnissen. Der Test ist zahlreichen individuellen, sehr variablen Faktoren unterworfen. Eine Änderung von Tag zu Tag ist daher durchaus möglich (16). Ein weiterer großer Nachteil soll eine größere Streubreite sein (16, 50, 58), außerdem eine stärkere Abhängigkeit vom vegetativen Zentralnervensystem und somit häufiger Übelkeit und Erbrechen (7, 50). Sehr ungünstig für Routineuntersuchungen ist auch die lange Versuchsdauer von drei Stunden.

Einen wichtigen Vorteil der oralen Methode stellt die einfache Glukoseapplizierung dar. Über die Häufigkeit positiver Ergebnisse liegen widersprüchliche Angaben vor. Nach den Untersuchungen von BENJAMIN und CASPAR (6) in der Schwangerschaft zeigt der orale Test mehr positive Werte als der i.v.-Test (30). Dafür könnten zwei Gründe in Betracht kommen:

1. der orale Test ist durch die Schwangerschaft gestört, so daß zu viele pathologische Ergebnisse daraus resultieren;
2. der i.v.-Test übergeht manche positiven Ergebnisse, so daß falsch negative Resultate zustande kommen, allerdings keine falsch positiven Ergebnisse.

Anderer Meinung sind HÜTER, SCHILLING und BLANK (32): besonders bei Frauen mit auf Prädiabetes suspekten Zeichen fanden sie mit dem i.v.-Test häufiger als mit der oralen Methode eine abnorme Glukosetoleranz. KORP (43) hält trotz der genannten negativen Gründe die oralen Tests, auch in der Schwangerschaft, für die Methode der Wahl, da seiner Meinung nach die i.v.-Tests für die Schwangerschaft keine eindeutigen diagnostischen Kriterien darstellen. ABRAMOWICH (1) behauptet, daß die i.v.-Tests während der Schwangerschaft weniger empfindlich seien als die oralen Tests. Auch OBERDISSE (50) hält orale Tests während der Schwangerschaft für diagnostisch wertvoll. Außerhalb von Schwangerschaft und Wochenbett befürworten auch HÜTER, SCHILLING und BLANK (32) die oralen Toleranzproben. Insgesamt läßt sich jedoch sagen, daß die meisten Autoren (15, 24, 27, 32, 45, 46, 51, 58) die i.v.-Tests für leistungsfähiger halten und zwar innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft. Die wesentlichen Gründe dafür seien nochmals kurz zusammengefaßt:

1. Unabhängigkeit von der Resorption
2. geringere Streubreite
3. bessere Verträglichkeit
4. geringerer Zeitaufwand
5. vereinfachte, statistisch bessere Auswertung
6. Beurteilung des Glukoseumsatzes

Als Nachteil soll eine erhöhte Gefahr für Thrombophlebitiden vorliegen, die von SCRIBA (58) jedoch nicht bestätigt wird. Auch KLENHOLZ (41) berichtet über keine Häufung. Dennoch verwendet er prophylaktisch eine antithrombotische Salbe.

Die oben aufgeführten Tests werden von den einzelnen Untersuchern z. T. nochmals modifiziert. Allein die große Anzahl der Belastungsproben in der Literatur weist bereits darauf hin, daß keine von ihnen eine absolute Beweiskraft besitzt. Zudem liegen keine echten Vergleichsmöglichkeiten vor, da ziemlich große Unterschiede in Auswahl und Anordnung des Krankengutes vorhanden sind. Teils wurden die Untersuchungen in der Schwangerschaft vorgenommen, teils außerhalb, z.T. waren es katamnestische Erhebungen. Weitere wichtige Punkte sind auch die unterschiedliche Durchführung und Bewertung der einzelnen Tests. Gerade bezüglich der Grenze zwischen pathologischen und normalen Ergebnissen treten erhebliche Differenzen auf, so daß sich die Ergebnisse natürlich z.T. sehr stark unterscheiden. Beim Vergleich der verschiedenen Ergebnisse des gleichen Tests muß man außerdem berücksichtigen, daß folgende Faktoren einen Einfluß auf den Blutzuckerspiegel und damit auf das Ergebnis haben können:

1. die Blutzucker-Bestimmungsmethode (enzymatisch oder mittels Reduktion),
2. die arterio-venöse Differenz, die erheblich schwanken kann (es ist also von wesentlicher Bedeutung, ob Kapillarblut oder venöses Blut untersucht wird),
3. das zeitliche Intervall der Blutentnahmen,
4. die Aufbewahrungsdauer und Temperatur der Blutprobe bis zur Bestimmung,
5. die Dauer der venösen Stase bei den Blutentnahmen.

(Modifiziert nach TEUSCHER (63))

Trotz der vielen unterschiedlichen Bewertungsmaßstäbe und der dadurch sehr erschwerten Vergleichsmöglichkeiten folgt eine tabellarische Zu-

sammenfassung der verschiedenen Belastungstests bezüglich ihrer Eignung zur Feststellung eines latenten Diabetes besonders in Schwangerschaft und Wochenbett.

Belastungstest	in der Schwangerschaft	außerhalb der Schwangerschaft
Standard-Glukose-Toleranztest	meist abgelehnt	oft abgelehnt
Glukose-Doppelbelastung nach STAUB/TRAUGOTT	allg. abgelehnt	allg. abgelehnt
Cortisonglukosetoleranztest und Prednisonglukosetoleranztest	nicht verwertbar	dem einfachen GTT überlegen
Prednison-Glukosurie-Test	nicht bewährt	gut geeignet
i.v. Tolbutamid-Test	kontraindiziert	sehr gut für latenten und leicht manifesten Diabetes
CONARD-Test	zuverlässig	zuverlässig

Tabelle IX: Eignung der unterschiedlichen Diabetes-Such-Tests innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft

Wie aus Tabelle IX klar ersichtlich, kam für unsere Untersuchungen nur der CONARD-Test in Frage (12, 19, 58, 62, 61). Natürlich schließt auch dieser Test eine gewisse Fehlerbreite nicht aus. Nach KIENHOLZ (41) weist er jedoch von allen Tests die geringste Fehlerbreite auf.

ZUSAMMENFASSUNG:

Bei 251 Schwangeren und Wöchnerinnen wurden wegen einer Glukosurie oder der Geburt eines überschweren Kindes (ab 4000 g bzw. 4500 g) Kohlenhydratstoffwechseluntersuchungen mittels des i.v. Glukose-Belastungstests nach CONARD vorgenommen. Nach Erläuterung der Begriffe Prädiabetes, "Prädiabetes in graviditate" und latenter Diabetes wird der CONARD-Test, seine Durchführung und Auswertung beschrieben. Entsprechend der Einteilung nach OBERDISSE, BLANK und HÜTER (50) wurden unsere Ergebnisse in Beziehung gesetzt zu hochsuspekten und suspekten Hinweisen auf einen Prädiabetes. Es konnte festgestellt werden, daß mit steigendem Geburtsgewicht der Kinder die Zahl der pathologischen Testergebnisse bei den Müttern zunimmt. Bei Frauen, die ausschließlich wegen einer Glukosurie getestet wurden, erhielten wir weniger pathologische Werte als bei Frauen, die neben Glukosurie noch ein oder mehrere andere auf einen Prädiabetes hinweisende Symptome aufwiesen. Dennoch konnte eine deutliche Zunahme pathologischer Ergebnisse parallel zur Häufung der auf einen Prädiabetes suspekten Symptome nicht festgestellt werden. Mit steigender Zahl von "big babies" in der Geburtenanamnese nahm die Diabetes-Wahrscheinlichkeit bei der Mutter zu. Die gleiche Beziehung bestand zwischen dem Alter der untersuchten Frauen und der Anzahl pathologischer Testergebnisse. Dagegen konnten Beziehungen zwischen dem Ausfall des CONARD-Tests einerseits und der familiären Belastung, der Parität, der perinatalen Mortalität und dem Auftreten von kindlichen Mißbildungen, eines Hydramnion oder einer Gestose andererseits aus verschiedenen Gründen nicht festgestellt werden. In allen Fällen war wegen des geringen Zahlenmaterials eine statistisch eindeutige Aussage nicht möglich. Eine abschließende kritische Wertung aller Diabetes-Suchtests ergab, daß der i.v. Glukose-Belastungstest nach CONARD für die Aufdeckung eines latenten Diabetes mellitus in Schwangerschaft und Wochenbett am besten geeignet ist.

LITERATURVERZEICHNIS:

1.) ABRAMOVICH, D.R.: Glucose tolerance tests in pregnancy. J. Obstet. Gynec. Brit. Commonwealth 73 (1966), 105

2.) AMATUZIO, D.S., STUTZMAN and VANDERBILT: Interpretation of the rapid intravenous glucose tolerance test in normal and mild diabetes mellitus. J. Clin. Invest. 32 (1953), 428

3.) ARAVANTINOS, D. und D. LOLIS: Schwangerschaft und Prädiabetes. Geburtsh. u. Frauenheilk. 26 (1966), 544

4.) AUINGER, W. und E. GITSCH: Zur Erkennung und Behandlung prädiabetischer und latenter diabetischer Stoffwechselstörungen. Zbl. Gynäk. 89 (1967), 599

5.) AUINGER, W., E. GITSCH und O. THALHAMMER: Versuche zur Erfassung prädiabetischer Frauen. Wien. klin. Wschr. 77 (1965), 1025

6.) BENJAMIN, F. and D.J. CASPER: Oral versus intravenous glucose tolerance tests during pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 94 (1966), 566

7.) BOTTERMANN, P.: Früherkennung des Diabetes mellitus. Med. Klin. 64 (1969), 49

8.) CONARD, V.: Mesure de l'assimilation du glucose. Les Editions. Acta med. Belg. 1955

9.) CONARD, V.: Étude critique de triangle de hyperglykemie intravéneux chez l'homme normal et détermination d'un coeffizient d'assimilation glucodique.
Arch. int. Pharmacodyn. 93 (1953), 277

10.) CONN, J.W.: The prediabetic state in man. Definition, interpretation and implications.
Diabetes 7 (1958), 347

11.) CONN, J.W.: The prediabetic state.
Amer. J. Med. 31 (1961), 839

12.) CREUTZFELD, W., K. WILLE und H. KAUP: Intravenöse Belastungen mit Glucose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Leberzirrhotikern und Insulomträgern.
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962), 2189

13.) DAVEY, D.A., G.F. JOPLIN and R. SANTANDER: Prediabetes in mothers of large infants.
Lancet 2 (1961), 71

14.) DIETEL, H.: Schwangerschaftsglykosurie oder prädiabetische Phase?
Zbl. Gynäk. 78 (1956), 85

15.) DIETEL, H.: Das prädiabetische Syndrom in der Schwangerschaft.
Zbl. Gynäk. 83 (1961), 773

16.) DITSCHUNEIT, H.: Der Prädiabetes.
Dtsch. med. Wschr. 90 (1965), 1925

17.) DITTMAR, F.W. und W. PENNING: Zur Frage der Schwangerschaftsglucosurie.
Zbl. Gynäk. 87 (1965), 1105

18.) DOKUMOV, S.J.: A study of the glucosuria of pregnancy by means of ascending paper chromatography. Amer. J. Obstet. Gynec. 87 (1963), 854

19.) DOST, F.H., E. GLADKE: Biokinetische Normwerte bei der intravenösen Glucosebelastung. Klin. Wschr. 46 (1968), 503

20.) ENGLESON, G. and T. LINDBERG: Detection of prediabetes by modified Exton-Rose glucose tolerance test sensitised by cotisone. Acta Obstet. Gyn. Scand. 41 (1962), 321

21.) FAJANS, S.S. and J.W. CONN: An approach to the prediction of diabetes mellitus by modifikation of the glucose tolerance test with cortisone. Diabetes 3 (1954), 296

22.) FIEGEL, G. und W. GUTTMANN: Der Kortikoid-Glucose-Toleranztest. Ergebnisse bei 1789 diabetes-verdächtigen Kranken. Münch. med. Wschr. 110 (1968), 214

23.) FRANCKSON, J.R.M., H.A. OOMS, R. BELLENS, V. CONARD, P.A. BASTENIE: Physiologic significance of the intravenous glucose tolerance test. Metabolism 11 (1962), 482

24.) GITSCH, E., W. AUINGER und E. HELFENBEIN: Der sogenannte Prädiabetes in der Schwangerschaft. Zbl. Gynäk. 89 (1967), 593

25.) GLADKE, E.: Neugeborene diabetischer Mütter. Geburtsh. u. Frauenheilk. 29 (1969), 409

26.) HANUSCH, A.W. und G. KAISER: Untersuchungen zur Glucose-Ausscheidung im Urin bei Stoffwechselgesunden. Med. Welt 19 (1968), 1328

27.) HERRE, H.D.: Die Betreuung der diabetischen Schwangeren während der Gravidität. Z. Geburtsh. Gynäk. 21 (1966), 577

28.) HERRE, H.D.: Die Anwendung des Prednisonglucosurietests in der Geburtshilfe zur Erkennung eines Prädiabetes. Zbl. Gynäk. 85 (1963), 1311

29.) HOET, J.P.: Carbohydrate metabolism during pregnancy. Diabetes 3 (1954), 1

30.) HÜTER, K.A.: Die orale Glucosebelastung als Routinemethode zur Aufdeckung von Kohlenhydrattoleranzstörungen in der Spätschwangerschaft. Geburtsh. u. Frauenheilk. 26 (1966), 525

31.) HÜTER, K.A., H. BLANK: Bedeutung, Erkennung und Behandlung prädiabetischer Stoffwechselsituationen in der Schwangerschaft. Geburtsh. u. Frauenheilk. 22 (1962), 612

32.) HÜTER, K.A., W.H. SCHILLING und H. BLANK: Vergleichende Untersuchungen mit dem oralen und dem intravenösen Glucosetoleranztest in der Spätschwangerschaft. Z. Geburtsh. Gynäk. 164 (1965), 143

33.) ICAZA, A. and N. NAVARETTE: Significance of intermittent glucosuria during pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 96 (1966), 928

34.) JAHNKE, K. und Mitarbeiter: Der potentielle Diabetes (sogenannte Prädiabetes). Münch. med. Wschr. 108 (1966), 1100

35.) JACKSON, W.P.U. and N. WOOLF: Further studies in prediabetes. Lancet 1 (1957), 614

36.) JOPLIN, G.F., R. FRASER and K.J. KEELEY: Prednisone-Glucosuria test for prediabetes. Lancet 2 (1961), 67

37.) KAISER, G. und A.W. HANUSCH: Zum Wert des Glucose-, Cortison-Glucose- und Tolbutamidtests zur Erkennung eines latenten Diabetes mellitus. Med. Welt 19 (1968), 1331

38.) KATSCH, G.: Schwangerschaft als Belastungsprobe für Diabetikerinnen. Zbl. Gynäk. 72 (1950), 1756

39.) KATSCH, G.: Diabetes und Schwangerschaft. Münch. med. Wschr. 99 (1957), 1108

40.) KATSCH, G.: Über die prädiabetische Phase der Zuckerkrankheit. Dtsch. med. Wschr. 75 (1950), 1331

41.) KIENHOLZ, M.: Der intravenöse Glucosetoleranztest. Med. Welt 18 (1967), 2760

42.) KNICK, B.: "Diabetes Diagnostik". Stud.Reihe, Böhringer Mannheim, 1.Auflage 1967

43.) KORP, W.: Die prädiabetische Mutter. Wien. klin. Wschr. 77 (1965), 1028

44.) KRAUSSOLD, E.: Über die Leitung der Geburt bei Diabetes und Gravidität.
Zbl. Gynäk. 89 (1967), 1153

45.) LOVE, E.J., J.A.F.STEVENSON and R.A.H. KINCH: Evaluation of oral and intravenous glucose tolerance tests for the diagnosis of "prediabetes" in the puerperium.
Amer. J. Obstet. Gynec. 88 (1964), 283

46.) LUND, C.J. and W.H. WEESE: Glucose tolerance and excessively large babies in nondiabetic mothers.
Amer. J. Obstet. Gynec. 65 (1953), 815

47.) MEHNERT, H., F.W. DITTMAR, H. FÖRSTER und J. KEMPE: Prädiabetes und Schwangerschaft. Bedeutung des Übergewichts von Neugeborenen und pathologischer Schwangerschaftsverläufe.
Münch. med. Wschr. 108 (1966), 944

48.) MEHNERT, H.: Diabetes mellitus und Schwangerschaft.
Münch. med. Wschr. 108 (1966), 1742

49.) MÜTING, D.: Früherkennung des Diabetes mellitus in Praxis und Klinik.
Med. Welt 17 (1966), 1733

50.) OBERDISSE, K., H. BLANK und K.A. HÜTER: Die Erfassung prädiabetischer Zustände.
Klin. Wschr. 40 (1962), 446

51.) OBERDISSE, K., K. JAHNKE und H. DAWEKE: Insulin-Antagonisten, Insulin-Antikörper, Insulin-Resistenz. Beziehungen zwischen Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel. Die Erfassung prädiabetischer Zustände.
Gastroenterologia, Suppl. ad Vol. 104 (1965), 18

52.) OTTO, H.: Aktuelle Fragen zur Früherkennung des Diabetes mellitus.
Med. Welt 18 (1967), 2956

53.) PEDERSEN, J.: Fötal mortality in diabetics in relation to management during the letter part of pregnancy.
Acta endocrin. 15 (1954), 282

54.) PEDERSEN, J. and M. OSLER: Hyperglycemia as the cause of characteristic features of the fötus and newborn of diabetic mothers.
Danish Med. Bulletin 8 (1961), 78

55.) PFEIFFER, E.F.: Anerkannte diabetogene Hormone und Zukkerkrankheit des Menschen.
Dtsch. med. Wschr. 90 (1965), 855

56.) PSCHYREMBEL, W.: Lehrbuch; Praktische Geburtshilfe 12.u. 13. Auflage,
de Gruyter, Berlin 1967

57.) SCRIBA, P.C. und K. SCHWARZ: Zur Früherfassung einer latent diabetischen Stoffwechsellage. Die intravenöse Glucosebelastung als klinische Routinemethode.
Münch. med. Wschr. 106 (1964), 1522

58.) SCRIBA, P.C., K. SCHWARZ und G.G. HOFMANN: Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des latenten Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 91 (1966), 753

59.) SIEGELER, K.: Geburtsgewicht und -länge der Kinder bei väterlichem Diabetes und Prädiabetes.
Med. Welt 11 (1960), 2693

60.) SILVERSTONE, F.A., M. BRANDFONBRENNER, N.W. SHOCK and M.J. YIENGST: Age differences in the intravenous glucose tolerance test and the response to insulin. J. Clin. Invest. 36 (1957), 504

61.) SOLOMONS, E., F.A. SILVERSTONE and N.A. POSNER: Obstetric factors suggesting diabetes evaluated by the rapid intravenous glucose tolerance test. Obstet. Gynec. 22 (1963), 50

62.) SOLOMONS, E., F.A. SILVERSTONE and J. RUBRICIUS: The rapid intravenous glucose tolerance test in pregnancy. J. Clin. Invest. 40 (1961), 2180

63.) TEUSCHER, A.: Die Beurteilung von Kohlenhydrat-Stoffwechselstörungen mit dem intravenösen Tolbutamidtest. Therap. Umschau 20 (1963), 145

64.) VEDRA, B. und S. HORSKA: Zitiert nach KUCERA (Zusammenf.): Berichte Gynäk. Geburtsh. 94 (1967), 383

65.) VELASCO, M.A., F. BENJAMIN and H.H. GORDON: Glucose tolerance tests in pregnancy and clinical manifestations in the offspring. Amer. J. Obstet. Gynec. 96 (1966), 930

66.) WELSH, G.W. and E.A.H. SIMS: The mechanism of renal glycosuria in pregnancy. Diabetes 9 (1960), 363

67.) WORM, M.: Schwangerschaft und Diabetes. Abhdlg. d. dtsch. Akademie d. Wissenschaften 2, Berlin 1958

68.) WORM, M.: Embryopathie und perinatale Sterblichkeit bei Früchten diabetischer Mütter. Zbl. Gynäk. 79 (1957), 1853

Lebenslauf

Am 20. Januar 1945 wurde ich als zweites Kind des Wehrmachtsbeamten Albert Georg Waibel und seiner Ehefrau Asta Waibel, geborene Lehmann, in Würzburg geboren. Mein Vater ist 1945 in Rußland gefallen.

Nach vierjähriger Volksschulzeit besuchte ich von 1955 bis 1964 das städtische Mädchenrealgymnasium in Würzburg und erhielt dort im Juni 1964 das Zeugnis der Reife. Im Anschluß daran begann ich im Wintersemester 1964/65 an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg mit dem Studium der Medizin. Nach fünf Semestern bestand ich hier im April 1967 die Ärztliche Vorprüfung. Im Wintersemester 1967/68 wechselte ich an die Philipps-Universität Marburg und legte hier nach dem Sommersemester 1970 das Ärztliche Staatsexamen ab. Vom 15.1.1971 bis 14.5.1971 war ich als Medizinalassistentin in der Universitäts-Frauenklinik Marburg und vom 1.8.1971 bis 30.11.1971 in der Medizinischen Abteilung des Juliusspitals Würzburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

In Würzburg:

Altmann, Bauereisen, Becker, Briegleb, Dubrauszky, Fasold, Finger, Göltner, Hartmann, Hink, Hünig, Kraus, Kuschke, Naujoks, Neubert, Peiper, Pilgrim, Ricklefs, Rödig, Schiebler, Schmitt, Schneider, Schröder, Schröer, Seeliger, Simonis, Vollrath, Wolff, Wüstenfeld.

In Marburg:

Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Dölle, Exner, Ganz, Gedigk, Hardewig, Hupe, Jacob, Koransky, Korb, Linneweh, Mann, Martini, du Mesnil, Pots, Rodeck, Rohen, Schirren, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schmitz-Moormann, Schwaiger, Siegert, Staib, Straub, Voss.

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80